

Mika Valli

**MS-POTILAAN TAUTIAKTIIVISUUDEN SEURANTA
KLIINISIN JA RADIOLOGISIN MENETELMIN**

Lääketieteen ja terveysteknologian
tiedekunta
Tampereen yliopisto
Syventävien opintojen opinnäytetyö
Heinäkuu 2019

TIIVISTELMÄ

MIKA VALLI: MS-POTILAAN TAUTIAKTIIVISUUDEN SEURANTA KLIINISIN JA RADIOLOGISIN MENETELMIN

Tampereen yliopisto

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Lääketieteen lisensiaatti

Heinäkuu 2019

Tausta: MS-tautin aktiivisuutta voidaan tutkia erilaisin menetelmin, kuten kliinisten pisteytysten, perinteisten keskushermoston MRI-kuvien avulla ja uusimpien menetelmien, kuten aivoatrofian tulkinnan kautta. Kullakin metodilla on omat hyvät ja huonot puolensa sekä käyttötarkoituksensa.

Metodit: Tässä tutkimuksessa seurattiin vuoden ajan 10 MS-tautia sairastavan naisen joukkoa. Seuratulta joukolta tutkittiin taudin aktiivisuutta kliinisillä mittareilla (EDSS ja PASAT), suoritettiin aivojen MRI-kuvaus T1-, T2- ja gadolinium-tehosteilla sarjoilla, sekä tutkittiin atrofiaa Icometrix-MSmetrix-1.7-ohjelman avulla.

Tulokset: Seurannassa todettiin yhdellä potilaalla pahenemisvaihe. Kolmella potilaalla kymmenestä oli vakioiduista keskiarvoista poikkeavaa atrofiaa. Seuratusta kliinisistä arvoista saatiin keskiarvot EDSS:lle 3.3, PASAT:lle 47.2. Radiologisista arvoista keskiarvot olivat 1451 ml aivojen volyymille, 781.1 ml harmaan aineen volyymille ja FLAIR-volyymille 16.5 ml. Arvojen välisestä korrelaatiosta ei saatu tilastollisesti merkittäviä tuloksia.

Pohdinta: Tutkimuksessa saatiin tilastollisesti merkitsevä tulos lopputilanteessa FLAIR-muutosten volyymien ja EDSS-pisteiden välillä esiintyvistä positiivisista korrelaatiosta, joka tässä tutkimuskohortissa viittaa aktiiviseen tautimuotoon ja edenneeseen toimintakyvyn muutokseen. Läpikäydyn tutkimusaineiston pohjalta Icometrix-MSmetrix-1.7 soveltuu atrofian arvioon. Harmaan aineen atrofian käyttö näyttää olevan paras osoittamaan taudin etenemistä ja invaliditeetin kehittymistä ja se soveltuukin pidemmän aikavälin prognoosin tekoon. Kliinisellä arviolla ja perinteisillä MRI-metodeilla on paikkansa lyhyen aikavälin taudin aktiivisuuden osoittamisessa ja esimerkiksi lääkevasteen arviossa.

Avainsanat: multipeliskleroosi, aivojen volyymi, aivoatrofia, magneettikuvaus, kliiniset mittarit.

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla.

SISÄLLYS

1.	JOHDANTO	4
1.1.	Diagnostiikka tautityypeittäin	5
1.2.	Aaltomaisen, aktiivisen MS-taudin immunologinen lääkehoito	9
1.3.	MS-taudin seuranta	10
1.3.1.	Kliiniset seurantamenetelmät.....	11
1.3.2.	MRI-parametrit ja MRI-löydösten merkitys seurannassa	13
1.3.3.	Aivoatrofian merkitys ja uudet kuvantamismenetelmät	15
2.	TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT	17
2.1.	Aineiston kuvaus	17
2.2.	Tutkimusmenetelmät.....	19
2.2.1.	Aineiston luokittelu.....	19
2.2.2.	MRI-, EDSS- ja PASAT-tulosten korrelaatio	20
2.2.3.	Aivojen magneettikuvaus.....	20
2.2.4.	Automaattinen aivojen, harmaan aineen ja FLAIR-volymetria.....	20
3.	TULOKSET	21
3.1.	Tautiaktiivisuus seurannan aikana	21
3.2.	MRI-, EDSS- ja PASAT-tulosten korrelaatio	22
4.	POHDINTA	28
5.	LÄHTEET	32

1. JOHDANTO

Multipeliskleroosi (MS) -tauti on keskushermoston krooninen tulehduksellinen sairaus, jonka oireet johtuvat hajapesäkkeisistä vaurioista valkeassa ja harmaassa aineessa. Taudin taustalla on veriaivoesteen vaurio, mononukleaalisten tulehdussolujen migraatio keskushermostoon ja niiden aiheuttamat tulehdukselliset vaurioalueet myeliiniä vastaan. Toisena tekijänä vaikuttaa aksonaalinen kudostuho ja aivojen atrofia.

Oirekuva on yksilöllinen ja monimuotoinen. Tyypillisiä oireita ovat kaksoiskuvat, huimaus, lihasheikkous ja spastisuus, tuntohäiriöt tai hermosärky. Edenneessä taudissa tyypillisiä oireita ovat uupumusoire eli fatiikki, kognitiiviset oireet eli lihasvoiman heikkous, tunto- ja kipuhäiriöt sekä virtsarakon ja suoliston oireet. (1)

Tautityypeistä yleisin on relapsoiva-remittoiva MS-tauti (RRMS), jossa potilaalla esiintyy taudin alkuvaiheessa taudille tyypillisiä pahenemisvaiheita, joiden jälkeen tila voi palautua ennalleen. Tautimuoto ilmenee tyypillisesti aaltomaisesti muutamia viikkoja kestävien pahenemisvaiheiden ja kuukausia tai vuosia kestävien elpymisvaiheiden välillä vuorotellen. Noin 40 %:lla relapsoivaa-remittoivaa tautityyppiä sairastavista tauti etenee keskimäärin 20 vuoden jälkeen. Sekundaaris-progressiivisessa tautivaiheessa pahenemisvaiheiden määrä vähenee ja neurologisten funktioiden tasainen heikkeneminen tapahtuu tyypillisesti keskushermoston alueilla, jotka ovat olleet mukana relapsoivassa taudinkuvassa.

Noin 10 %:lla tauti ilmenee primaaristi progressiivana (PPMS), jolloin neurologiset funktiot heikkenevät tasaisesti alusta lähtien, joissain tapauksissa esiintyy pahenemisvaiheita. Tauti ilmenee yleisimmin progressiivisena myelopatiaa (2).

MS-taudin immunologisen hoidon tarkoituksena on estää pahenemisvaiheiden ilmentymistä ja näin hidastaa taudin kulkua. Lääkkeillä on eri vaikutusmekanismeja, jotkut estävät tulehdussolujen pääsyä keskushermostoon ja toiset valmisteet salpaavat niiden tuottoa ja toimintaa. (1,3)

Tautiaktiivisuutta ja lääkehoidon vastetta seurataan säännöllisesti pahenemisvaiheiden ja keskushermoston magneettitutkimusten, magnetic resonance imaging, (MRI) avulla. Kliinisen tilanteen seuranta perustuu neurologiseen statustutkimukseen ja oireenmukaiseen tutkimukseen.

1.1. Diagnostiikka tautityypeittäin

Schumacher standardoi kriteerit diagnoosille jo vuonna 1965 ja samalla loi konseptit taudin hajautumisesta ajassa ja paikassa, joihin kliininen diagnosointi edelleenkin pohjaantuu.

MS-taudin diagnoosi ei perustu mihinkään yksittäiseen status- tai laboratoriolöydökseen, vaan se on pikemminkin yhdistelmä erilaisia löydöksiä ja muiden tautien poissulkua. Nykyisin tärkein yksittäinen tutkimus on kuitenkin keskushermoston magneettikuvaus, jolla seurataan tulehduksen aiheuttamien pesäkkeiden kasvua, ja niiden ilmestymistä uusille alueille.

Nykyinen diagnostiikka perustuu McDonaldin kriteereihin (4). Relapsoivan-remittoivan taudin diagnoosia varten tulee löytää näyttöä vauriosta vähintään kahdelta eri keskushermoston alueelta, tutkia että vaurioilla on vähintään kuukausi väliä ja poissulkea muut erotusdiagnoosit. Diagnoosi voidaan tehdä kahdella erillisellä kliinisesti osoitetulla oirejaksolla, tai taudin hajautuminen ajassa ja paikassa voidaan osoittaa MRI:n (taulukko 1)

avulla, ja lisäksi voidaan käyttää herätepotentialitutkimusta ja selkäydinnesteanalyysia.

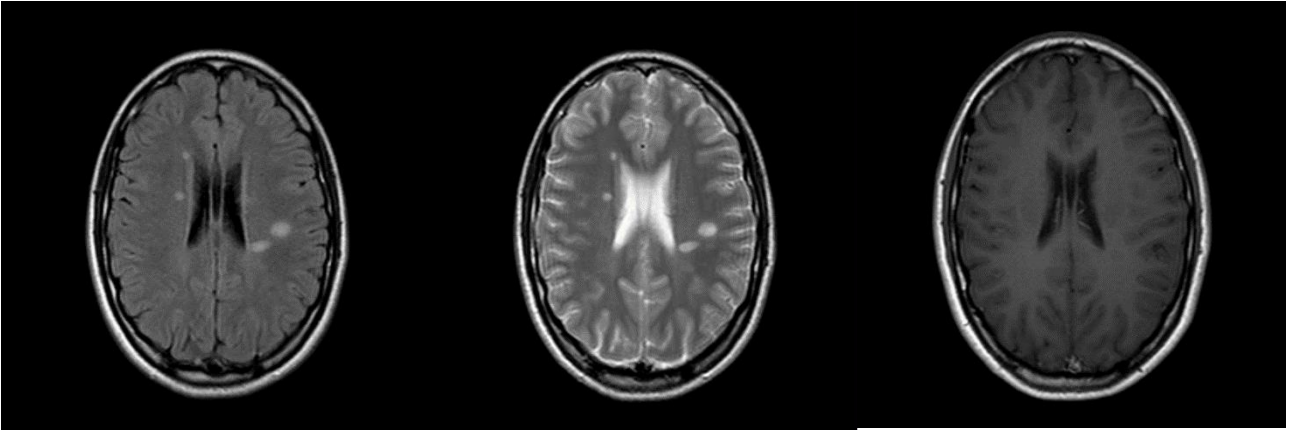
Primaaristi progressiivisen taudin diagnoosiin vaaditaan oireiden eteneminen vähintään vuoden ajan ja taudin hajapesäkkeisyyden osoittaminen selkäytimestä, selkäydinnesteestä tai taudille tyypillisiltä alueilta aivoista. (Taulukko 1)

Relapsoivan remittoivan taudin kuvan muutos sekundaarisesti progressiiviseksi tapahtuu oireiden muuttuessa tasaisesti eteneviksi.

Uusimmat diagnostiset (McDonald 2017) kriteerit eroavat edellisiin 2010-vuoden kriteereihin nähden seuraavasti: Diagnoosin mahdollisuus KEO-potilaille, joilla hajapesäkkeisyys näkyy MRI:ssä ja joilla selkäydinnesteessä voidaan osoittaa oligoklonaalisia vasta-aineita. Tarvetta tulehduksen osoittamiseen eri ajan hetkillä ei vaadita MRI:llä. Toisena muutoksena symptomaattisia leesioita voidaan käyttää hajapaikkaisuuden ja eriaikaisuuden osoittamiseen. Lisäksi kortikaalisia leesioita voidaan käyttää hajapaikkaisuuden osoittamiseksi. (5)

Taulukko 1. Uudet diagnostiset 2017 McDonaldin kriteerit. (4)

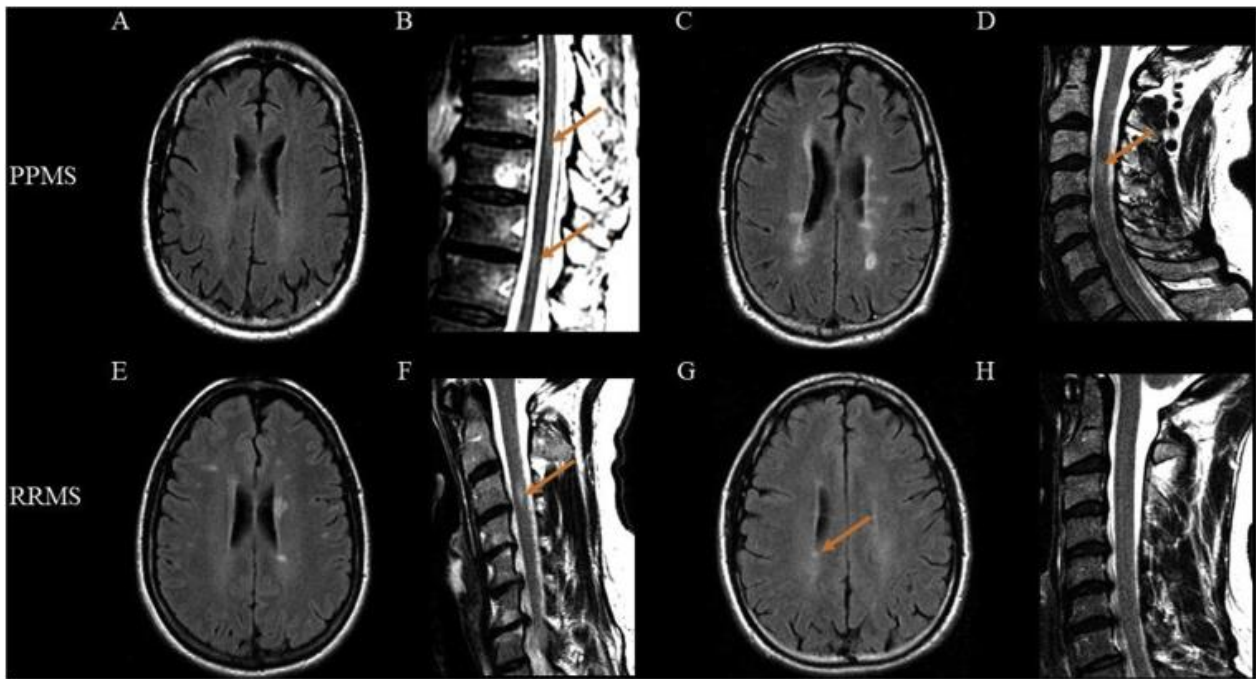
MS-taudin kriteerit kliinisiin pahenemisvaiheisiin nähden
≥2 Oirejaksoa
<p>≥2 objektiivisesti todettua leesiota</p> <p>1 objektiivisesti todettu leesio ja edelliseen leesioon sopiva kliininen historia</p> <p>1 objektiivisesti todettu leesio ja MRI:llä todettu hajapaikkaisuus</p>
KEO
<p>≥2 objektiivisesti todettua leesiota ja MRI:ssä todettu hajautuminen ajassa tai selkäydinnesteen oligoklonaaliset vasta-aineet</p> <p>1 objektiivisesti todettu leesio ja MRI:llä todettu hajapaikkaisuus ja MRI:llä todettu hajautuminen ajassa tai selkäydinnesteen oligoklonaaliset vasta-aineet</p>
Hajapaikkaisuus: vaateena 1 tai useampi T2-hyperintensiivinen leesio (yli 3mm) kahdessa tai useammassa seuraavista paikoista
<p>Periventrikulaarinen</p> <p>Kortikaalinen tai juxtakortikaalinen</p> <p>Infratentoriaalinen</p> <p>Selkäydin</p> <p>(Näköhermon leesiot eivät kelpaa)</p>
Jakautuminen ajassa
<p>Uusi T2-hyperintensiivinen tai gadoliniumilla tehostuva leesio verrattuna aikaisempaan MRI:in</p> <p>Yhtäaikaisesti gadoliniumilla tehostuva leesio ja sillä tehostumaton T2-hyperintensiivinen leesio</p>
Primaarisprogressiivinen MS-tauti
<p>Yli vuoden mittainen oireiden eteneminen (Progressiivisesti tai retrospektiivisesti todettuna)</p> <p>ja kaksi seuraavista:</p> <p>T2-hyperintensiivinen leesio periventrikulaarisesti, kortikaalisesti, juxtakortikaalisesti tai infratentoriaalisesti</p> <p>≥2 T2-hyperintensiivistä leesiota selkäytimessä</p> <p>Selkäydinnesteen oligoklonaalisia vasta-aineita</p>



Kuva 1. 20-vuotiaan naisen seurantakuvat. Kuvat ovat vasemmalta oikealle:
FLAIR, T2 ja T1. (6)



Kuva 2. 45-vuotiaan pitkään MS-tautia sairastaneen naisen MRI-kuvat.
Kuvat ovat vasemmalta oikealle: FLAIR, T2 ja T1. (6)



Kuva 3. Esimerkkinä primääristi progressiivisen ja relapsoivan remittoivan MS-taudin eroista. A,B ovat 61-vuotiaasta miehestä, jolla on leesioita selkäytimessä, mutta ei aivoissa.

C,D ovat 52-vuotiaasta miehestä, jolla on leesioita sekä selkäytimessä että aivoissa.

E,F ovat 33-vuotiaasta naisesta jolla on leesioita sekä selkäytimessä että aivoissa.

G,H ovat 41-vuotiaasta miehestä, jolla leesioita löytyy vain aivoista.

Tutkimuksessa, josta kuva on otettu todettiin PPMS:n leesioiden olevan RRMS:ää todennäköisemmin pelkästään selkäytimessä ja RRMS:n leesioiden olevan PPMS:ää todennäköisemmin pelkästään aivojen alueella.

(7)

1.2. Aaltomaisen, aktiivisen MS-taudin immunologinen lääkehoito

Aaltomaisen aktiivisen MS-taudin immunomodulaattorisia ja immunosuppressiivisia lääkehoitoja on suositeltavaa aloittaa heti diagnoosin jälkeen. Suomalainen Käypä hoito -suositus on viimeksi päivitetty vuonna 2019 (1). Lääkkeen valinta perustuu tautiaktiivisuuteen. Lääkehoitojen kannalta tauti jaetaan aktiiviseen ja erittäin aktiiviseen. Aktiivisessa on 12

kuukauden seurannan aikana korkeintaan 1 pahenemisvaihe ja magneettikuvauksessa 1-8 T2 painotteista leesiota ja korkeintaan 1 gadoliniumilla tehostuva leesio. Näiden kriteerien ylittyessä tauti lasketaan erittäin aktiiviseksi.

Lääkkeiden vaikuttavuuden keskinäisestä vertailusta on vain niukasti tutkimuksia. Lääkitys aloitetaan yksilöllisesti ottaen huomioon valittavan yhdisteen haitat, potilaan tautiaktiivisuus, potilaan elämäntilanne ja lääkityksestä aiheutuvat kulut. Lääkityksen tehoa voidaan arvioida 6-18 kuukauden kuluttua käytettävästä lääkkeestä riippuen. Siinä vaiheessa kun lääkityksen tehon pitäisi olla saavutettu suositellaan magneettikuvausta referenssikuvien ottamiseksi ja siitä 6-12 kuukauden kuluttua uutta vertailukuvaa hoidon riskien ja tehon varmistamiseksi. (1)

Aktiiviseen aaltomaisesti etenevään tautimuotoon on käytössä beetainterferoni, dimetyylifumaraatti, glatirameeriasetaatti, okrelitsumabi ja teriflunomidi. Erittäin aktiivisessa on käytössä alemtutsumabi, fingolimodi, kladribiini, mitoksantroni, natalitsumabi ja okrelitsumabi. Aktiivisessa ensisijaisesti etenevässä MS-taudissa on käytössä tällä hetkellä vain okrelitsumabi. (1)

1.3. MS-taudin seuranta

MS-taudin seuranta toteutetaan diagnoosin jälkeen neurologisen kliinisen arvion ja keskushermoston MRI:n avulla. Tarkoituksena on seurata taudin tulehduksellista aktiivisuutta ja toimintakyvyn muutosta. MRI:n osalta suositellaan 1-2 vuoden seuranta-aikaa, jota voidaan tihentää aggressiivisessa taudinkuvassa. Kliinisillä mittareilla, esimerkiksi EDSS (8) (expanded disability scale) voidaan omalta osaltaan seurata taudin etenemistä.

1.3.1. Kliiniset seurantamenetelmät

Neurologisen statuksen ohella seurannassa käytetään pisteytykseen perustuvaa MS-taudin Expanded Disability Status Scale (EDSS) -luokitusta toimintakyvyn vaikeusasteen mittaamiseen. Karkea EDSS-pisteytys esitetään taulukossa 2.

EDSS-luokituksessa arvioidaan kahdeksaa toiminnallista osa-aluetta (8), jotka ovat tahdonalaiset liikkeet, koordinaatio ja tasapaino, aivohermojen toiminta, tunto- ja kipuaistimukset, suoliston ja virtsarakon toiminta, näkö ja kognitiiviset toiminnot. Luokitus on 20-portainen ja asteikko ei ole lineaarinen eli esimerkiksi oireet luokassa kahdeksan eivät ole kaksi kertaa vaikeampia kuin luokassa neljä.

Arvio EDSS-pistemäärästä perustuu lääkärin tekemään haastatteluun ja kliiniseen tutkimukseen. Käytännössä liikuntakyvyn merkitys on korostunut varsinkin korkeammilla pistemäärillä. MS-potilailla esiintyy kuitenkin usein myös neuropsykologisia oireita, kuten muistin, tarkkaavaisuuden ja toiminnanohjauksen häiriöitä, mielialaoireita sekä poikkeavaa uupumusta eli fatiikkia. Nämä potilaan toimintakyvyn kannalta merkittävät oireet EDSS-luokitus ottaa huonosti huomioon.

Taulukko 2. EDSS-pisteytys. (3)

0	Normaali neurologinen tutkimus
1,0– 3,5	Vähäisiä tai kohtalaisia neurologisia löydöksiä, kävelykyky normaali
4,0	Kävelee apuvälineitä ja levähtämättä vähintään 500 metriä yhtäjaksoisesti
4,5	Kävelee apuvälineitä ja levähtämättä vähintään 300 metriä yhtäjaksoisesti
5,0	Kävelee apuvälineitä ja levähtämättä vähintään 200 metriä yhtäjaksoisesti
5,5	Kävelee apuvälineitä ja levähtämättä vähintään 100 metriä yhtäjaksoisesti
6,0	Kävelee yhtä tukikeppiä käyttäen välillä levähtäen tai levähtämättä 100 metriä yhtäjaksoisesti
6,5	Kävelee kahta tukisauvaa käyttäen levähtämättä vähintään 20 metriä yhtäjaksoisesti
7,0	Kävelee korkeintaan viisi metriä käyttäen apuvälinettä, käyttää pyörätuolia
7,5	Kävelee korkeintaan pari askelta, saattaa tarvita apua pyörätuolista siirtyessä
8,0	Pystyy istumaan pyörätuolissa, yläraajojen toiminta kohtalainen
8,5	Vuodepotilas, yläraajojen toiminta rajoittunut
9,0	Autettava vuodepotilas, kommunikointi ja nieleminen onnistuu
9,5	Täysin autettava vuodepotilas, kommunikaatio ja nieleminen vaikeutunut
10,0	MS-tautiin liittyvä kuolema

Koska EDSS-pisteytys yksin kuvaa huonosti MS-taudin vaikutusta potilaan toimintakykyyn ja elämänlaatuun, on käytössä myös muita mittareita. The Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) on standardoitu kolmiosainen testistö, jota voidaan käyttää mittaamaan MS-potilaiden ylä- ja alaraajojen toimintakykyä ja kognitiivista suoriutumista. Yläraajojen toimintakykyä mitataan 9 Hole Peg -testillä ja alaraajojen toimintakykyä 25 askeleen kävelytestillä (Timed 25-Foot Walk). Kognitiivisen suoriutumisen testaamiseen käytössä on Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), jossa tutkittava kuulee numeron joka kolmas sekunti ja numero on laskettava yhteen edellisen numeron kanssa. Testi mittaa kuullun informaation prosessointinopeutta ja joustavuutta, mutta myös laskutaitoa.

Kognitiivisen suoriutumisen objektiiviseen arviointiin käytetään myös Symbol Digit Modalities Test (SDMT) -tehtävää, jossa potilas yhdistää abstrakteja symboleja tiettyihin numeroihin. Testi mittaa visuaalista prosessointia ja motorista nopeutta, tarkkaavuuden ja työmuistin lisäksi. MS-potilaille on kehitelty lisäksi erilaisia elämänlaatua kuvaavia omatoimisesti täytettäviä kyselyitä, joita voidaan käyttää avuksi oirehaittojen arvioissa ja hoidon seurannassa. (12)

1.3.2. MRI-parametrit ja MRI-löydösten merkitys seurannassa

Magneettikuvaus perustuu voimakkaaseen magneettikenttään ja radiolähettimeen, jolla resonoidaan vety-ydinten pyörimisliikettä. MRI:llä saadaan näin tieto vety-ytimien sijainnista kuvattavassa kudoksessa (rasva, vesi). MRI ei käytä röntgensäteitä tai muitakaan ionisoivia säteitä.

Kuvantamismenetelmä toimii hyvin pehmytkudoksiin, kuten MS-taudissa aivojen ja selkäytimen kuvantamisessa. Sillä saadaan selko tulehduksesta, myeliinin vauriosta, veri-aivoesteen vauriosta (gadolinium varjoaine) ja

atrofiasta. Diagnoosissa MRI:llä voidaan osoittaa MS-taudille tyypillinen hajautuminen paikassa ja ajassa. MS-taudille tyypilliset leesiot ovat tyypillisesti ovaalin muotoisia, keskimäärin 3-8 mm kokoisia ja ne sijaitsevat tavallisesti ventrikkeliin viereisessä valkoisessa aineessa, joskin ne ovat myös yleisiä selkäytimessä, posteriorisessa fossassa ja subkortikaalisesti. Seurannassa MRI osoittaa hiljaisen tulehduksellisen aktiivisuuden, joka ei esiinny pahenemisvaiheina, sekä sitä voidaan käyttää neurodegeneraation eli atrofian osoittamiseen. MRI:llä on keskeinen asema siten paitsi MS-taudin diagnostiikassa, myös taudin kulun ennustamisessa ja hoitovasteen arvioissa. Tärkeimmät parametrit ovat T1- ja T2-kuvantamiset, gadolinium-tehosteiset kuvat, FLAIR ja atrofian arviointi. Yleiseen seurantaohjeeseen kuuluu FLAIR-, T2-, T1- ja DWI- (diffusion weighted) kuvat.

Gadolinium-tehosteisia kuvia suositellaan vain potilaille, joilla tauti on aggressiivinen, tauti etenee odottamattomasti tai diagnoosi on epävarma. Uusien leesioiden muodostumiseen ja paikallisen tulehduksen kehittymiseen MS-taudissa liittyy veriaivoesteen läpäisevyyden lisääntyminen. Gadolinium ei normaalisti pääse veriaivoesteen ylitse, mutta aktiivisen tulehduksen alueilla gadolinium tehostaa T1-MRI-signaalia ja auttaa visualisoimaan aktiivisen tulehduksen alueet ja veriaivoesteen heikkenemisen. Gadolinium-tehosteisia kuvia käytetäänkin taudin diagnosoinnissa ja hoitovasteen seurannassa. Gadolinium tehostuvat alueet näkyvät MRI:ssä vain noin 3 viikon ajan.

Uudet T2-painotteiset leesiot osoittavat tulehdusalueen, joka on tapahtunut vertailukuvan ja nykyisen kuvan välillä. FLAIR (fluid attenuated inversion recovery imaging) tuottaa T2-painotteisia kuvia, joista aivoselkäydinnesteen tuottama signaali on heikennetty. FLAIRin tuottamat kuvat ovatkin T2-painotteisia kuvia sensitiivisempiä juxtakortikaalisten ja ventrikkeliin viereisten leesioiden tunnistamisessa, kun taas T2 on sensitiivisempi infratentoriaalisissa ja selkäytimen leesioiden havaitsemisessa.

T1-painotteiset kuvat tuovat esiin normaaliin valkoiseen aineeseen verrattuna hypointensiivisiä ”mustia aukkoja”. Osa näistä on aktiivisen tulehduksen aiheuttamia tilapäisiä signaalin heikentymisiä, mutta noin puolet muutoksista säilyy hypointensiivisinä. Näiden muutosten säilyessä yli puoli vuotta on osoitettu niiden olevan yhteydessä demyelinaatioon ja aksonikatoon. (9,10)

Potilaille suositellaan uuden lääkityksen aloittamisen jälkeen referenssikuvaa lääkityksen tehon alettua eli noin 6-18 kuukauden kuluttua valitusta lääkkeestä riippuen ja jatkossa kuvantamista suositellaan riskien hallinnan ja tehon seurannan vuoksi 6-12 kuukauden välein (1). Kliininen tai MRI:ssä näkyvä taudin aktiivisuus voi johtaa lääkityksen vaihtoon. Kuvantamista suositellaan myös raskauden jälkeen tai jos tauti näyttää kliinisesti etenevän.

MRI:tä tarvitaan myös lääkityksen mahdollisten haittojen havaitsemiseksi. Natalizumabilla hoidettavia potilaita suositellaan kuvannettevan 12 kuukauden välein ja jopa 3 kuukauden välein, jos riski progressiiviselle multifokaaliselle leukoenkefalopatialle on suuri (11).

MRI:tä suositellaan, kun tauti aktivoituu tai kun halutaan selvittää lääkevaihdon tarvetta lääkityksen tehostamiseksi.

1.3.3. Aivoatrofian merkitys ja uudet kuvantamismenetelmät

Aivoatrofia on tunnettu ilmiö MS-taudissa. Aksonien vaurio ja kato, krooninen demyelinisaatio ja gliosis vaikuttavat yhdessä aivojen parenkyymin vähenemiseen ja sitä seuraavaan aivoselkäydinnestetilojen laajenemiseen. Atrofia alkaa jo alkuvaiheessa (12) ja sitä ilmenee kaikissa MS-taudin muodoissa. Atrofia ei rajoitu mihinkään yksittäiseen tilaan, vaan se tapahtuu laaja-alaisesti kaikkialla aivojen valkoisessa ja harmaassa

aineessa. Harmaan aineen atrofia nopeutuu taudin edetessä ja se korreloi potilaiden etenevien kognitiivisten ja fyysisten oireiden kanssa. (13)

MRI:ssa atrofiaa voidaan arvioida joko manuaalisesti mittaamalla aivojen ja ventrikkeliin kokoja tai automaattisilla menetelmillä, jotka käyttävät hyväkseen erivahvuisia signaaleja eri aivojen osista. Näitä ovat esimerkiksi Sienax, Icometrix ja muut vastaavat ohjelmat. Osa menetelmistä perustuu rekisteripohjaiseen kuvien vertailuun, tällöin potilaiden kuvia verrataan terveisiin verrokkeihin. Vertailu on mahdollista volyymien normalisoinnin ja suhteellisten arvojen avulla.

Kuvantamistekniikoiden ja eri kuvantamiskoneiden ominaisuuksien lisäksi aivojen tilavuuteen vaikuttavat yksilöiden biologiset ominaisuudet, nesteytystila ja eri komorbiditeetit, sekä tupakointi. Sairauteen vaikuttavat lääkkeet ja steroidien käyttö voivat aiheuttaa pseudoatrofiaa 6 -12 kuukautta niiden aloituksesta. (14)

MS-potilailla aivoatrofian osuus vuodessa on 0.5 % - 1.4 %, kun vastaava osuus terveessä populaatiossa on 0.1 % - 0.3 % (13,15). Aivojen atrofiamuutokset näkyvät edetessään MRI-kuvissa paracerebellaaristen tilojen, sulkusten, fissureiden ja ventrikkeliin laajenemisena. Nämä muutokset tapahtuvat huomattavasti nopeammin verrattuna terveeseen väestöön, joilla ilmenee fysiologista ikään liittyvää atrofiaa. Harmaan aineen atrofia on kauttaaltaan nopeampaa MS-potilailla verrattuna terveisiin verrokkeihin, mutta atrofian nopeudessa on eroja eri aivojen alueilla. Selkeintä atrofia näyttää olevan syvässä harmaan aineen alueissa, thalamuksessa ja aivosillan aluella (16). Kortikaalinen atrofia on okkipitaali-lohkoa lukuunottamatta nopeampaa verrattuna verrokkeihin, mutta sekundaarisesti progressiivisessa tautimuodossa temporaali- ja parietaalilohkojen atrofia on muihin tautimuotoihin verrattuna nopeampaa. Eri alueista syvä harmaa aine, etenkin talamus, ennustaa

atrofiassa parhaiten kliinistä taudin etenemistä EDSS-pisteissä. Kortikaalinen atrofia ei merkittävästi liity kliiniseen etenemiseen.

Neurodegeneraation markkeriksi on ehdotettu talamuksen atrofiaa, joka tapahtuu MS-taudissa huomattavasti nopeammin verrattuna terveisiin verrokkeihin (-0.71 % ja -0.28 % vuodessa). Atrofian aste talamuksessa on tasainen eri MS-taudin alaluokkien välillä ja taudin keston aikana. Talamus on alueena vahvasti yhteydessä muihin aivojen alueisiin ja sen atrofia voi välittyä lähtevien ja tuovien ratojen vaurioiden kautta. (17)

Alvoatrofian tutkimisella ei yksilötasolla ole toistaiseksi juurikaan ennustavaa arvoa, mutta joukkotasolla sitä voitaisiin käyttää esimerkiksi uusien lääkkeiden vaikutusten tutkimisessa. (18) Aivotrofian seuranta ei käytetä tällä hetkellä kliinisenä parametrinä MS-taudin seurannassa, mutta tulevaisuudessa neuroprotektiivisten lääkkeiden olemassaolon myötä sen asema saattaa muuttua.

2. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

2.1. Aineiston kuvaus

Alkuperäiseen tutkimukseen on Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan lupa ja potilaiden erillinen suostumus.

Tutkimukseen otettiin mukaan diagnoosihetkellä voimassa olevien kriteerien perusteella RRMS ja SPMS sairastavia naisia, joilla on todettu peri- tai postmenopaus. Potilaan MS-tauti tuli olla todettu diagnoosihetkellä käytössä olevin diagnostisin kriteerein ja tautityypin aaltomaisesti etenevä. Selvästi inaktiiviseen sekundaarisprogressiiviseen

vaiheeseen siirtyneitä, primaarisprogressiivista tautimuotoa sairastavia tai KEO (kliinisesti eriytynyt oireyhtymä) -potilaita ei otettu mukaan.

Taudin vaikeusastetta kuvaava EDSS-pistemäärä sai potilailla olla korkeintaan 5.5. Tällöin potilas kykenee kävelemään 100 metrin matkan ilman apuvälinettä.

Mukaan otetuilla potilailla sai olla käytössä MS-taudin kulkuun vaikuttavista lääkkeistä joko beetainterferoni, glatirameeriasetaatti, teriflunomidi tai dimetyylifumaraatti.

Systeemistä hormonikorvaushoitoa tai muuta estrogeeni-progestiini- tai estrogeenilääkitystä kuten ehkäisyvalmisteita ei potilailla saanut olla käytössä, ja näiden lopettamisesta tuli olla aikaa vähintään kaksi kuukautta. Paikallisesti limakalvoille annosteltava estrogeenivalmiste hyväksyttiin. Vakava muu sairaus, kuten syöpätauti tai vaikea psyykkinen sairaus, oli este tutkimukseen osallistumiselle. Mukaanotto- ja poissulkukriteerit on koottu taulukkoon 3.

Taulukko 3. Tutkimuksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit

Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteerit
<ul style="list-style-type: none"> Sukupuoli: nainen Ikä: 45-54 vuotta Diagnoosihetkellä voimassa olevin kriteerein todettu MS-tauti Tautityyppi: aaltomaisesti etenevä (RRMS) tai aktiivinen toissijaiseen etenemisvaiheeseen siirtymävaiheessa oleva MS EDSS-pisteet tutkimuksen alussa korkeintaan 5.5 Ei hormonikorvaushoitoa tai hormonaalista ehkäisyä tai valmiste ollut pois käytöstä tutkimuksen alkaessa vähintään kaksi kuukautta Ei MS-tautiin vaikuttavaa lääkitystä tai käytössä ns. esilinjan lääke (beetainterferoni, glatirameeriasetaatti, teriflunomidi tai dimetyylifumaraatti) 	<ul style="list-style-type: none"> Tautityyppi: primaaristi progressiivinen (PPMS) tai kliinisesti eriytynyt oireyhtymä (KEO) Pitkälle edennyt sairaus (EDSS > 5,5) Hormonikorvaushoito tai hormonaalinen ehkäisy käytössä tutkimuksen alkaessa Hormonikorvaushoidon aloittamiselle vasta-aihe Vakava muu sairaus

2.2. Tutkimusmenetelmät

Taulukointiin ja kuvien tekoon on käytetty Excel-ohjelmaa. Datan analysointiin IBM SPSS-ohjelmistoa.

2.2.1. Aineiston luokittelu

Potilaat on jaettu lähtötilanteen EDSS-pisteiden perusteella kahteen ryhmään < 3.0 ja ≥ 3.0. Tämä kategorisointi perustuu tutkimukseen (19), jossa MS-taudin eteneminen ehdotettiin 2-vaiheiseksi: Pisteillä 0-2.5 tauti etenee yksilöllisesti paikallisen tulehduksen mukaan ja pisteillä 3 tai yli taudin eteneminen pisteisiin 6 on potilaiden kesken suunnilleen yhtä nopeaa ja erillään paikallisista tulehdusalueista.

Potilaat on jaettu kahteen ryhmään PASAT-suorituksen pisteiden perusteella (0-60p) : 0-42 ja yli 42 pistettä.

2.2.2. MRI-, EDSS- ja PASAT-tulosten korrelaatio

Lopputilanteessa luokiteltujen ryhmien välistä eroa ja korrelaatiota arvioitiin Spearman r ja χ^2 -testien avulla. P-arvoa < 0.05 pidettiin tilastollisesti merkitseväenä arvona.

2.2.3. Aivojen magneettikuvaus

Aivojen magneettikuvaus suoritettiin 1.5 T-laitteella gadolinium-tehosteen kanssa lähtötilanteessa ja 12 kuukauden seurantakäynneillä. T1-, T2-, FLAIR-sekvenssein. Sama neuroradiologi antoi kuvista lausunnon ja antoi arvion MS-tautiin sopivien demyelinaatioleesioiden määrästä, sijainnista ja tehostumisesta varjoaineella sekä arvion aivoatrofiasta ja sen muutoksesta tutkimusaikana.

2.2.4. Automaattinen aivojen, harmaan aineen ja FLAIR-volymetria

Aivojen volyymin arviointiin käytettiin automaattista Icometrix-MSmetrix-1.7-ohjelmistoa (20). Ohjelmisto käyttää 3D T1-, T2- ja FLAIR-kuvia, jotka ohjelmisto jakaa anatomisten markkereiden mukaan harmaaseen aineeseen, valkoiseen aineeseen ja aivoselkäydinnesteeseen. Lisäksi ohjelma täyttää vokselien intensiteettien eroja hyväksi käyttäen kuviin valkoisen aineen leesiot. Automaattisella kuvauksella saatiin suuret koko aivojen volyymista, harmaan aineen volyymista ja FLAIR-leesioiden volyymista.

3. TULOKSET

Kaikki potilaat tutkittiin tutkimussuunnitelman mukaisesti.

Seurannan alussa potilaiden iän keskiarvo oli 51.8 vuotta (min. 45 vuotta, max. 55 vuotta, SD 2.9), keskimääräinen ensioireikä oli 33.5 vuotta (min. 19 vuotta, max. 46 vuotta, SD 9.3) ja sairastamisajan keskiarvo 18.3 vuotta (min. 3 vuotta, max. 34 vuotta, SD 10.2). Diagnoosi-iän keskiarvo oli 35.9 vuotta (min. 21 vuotta, max 46 vuotta, SD 8.9) ja keskimääräinen aika diagnoosista oli 16.9 vuotta (min. 3 vuotta, max 34 vuotta, SD 9.8). Kuusi potilasta käytti taudinkulkuun vaikuttavaa lääkitystä.

3.1. Tautiaktiivisuus seurannan aikana

Vuoden seurannan aikana tutkituilla todettiin yhdellä pahenemisvaihe.

Kahdessa MRI-kuvassa todettiin uusia varjoaineella latautuvia leesioita.

Vain kolmella potilaalla kymmenestä todettiin seurannan aikana vakioiduissa viitearvoista poikkeavaa aivoatrofiaa.

Taulukko 4. Tulokset lähtötilanteessa ja vuoden kuluttua lopputilanteessa.		
	Alkutilanne	Lopputilanne
	mean (SD; Min-Max)	mean (SD; Min-Max)
EDSS	3.3 (1.1; 2-5)	3.3 (1.1; 1.5-5)
PASAT	41.8 (7.4; 30-54)	47.2 (7.1; 35-58)
ICOMETRIX N=10		
Kokonaisvolyymi (ml)	1401 (67.1; 1312-1516)	1451 (66; 1327-1557)
Kokonais FLAIR-volyymi (ml)	21.6 (15.9; 3.5-42.5)	16.5 (10.2; 6.2-33)
Kokonais harmaa aine (ml)	789.5 (47.5; 682-859)	781.1 (42.6; 681-819)

Taulukossa 4 esitetään tutkimustulokset ryhmätasolla alku- ja lopputilanteessa. EDSS:n keskiarvossa ei muutosta, mutta vuoden seurannan aikana siihen tuli enemmän hajontaa. PASAT-pisteytyksessä tulokset parantuivat vuoden seurannan aikana hajonnan pysyessä suunnilleen samana. Vuoden seurannassa aivojen kokonaisvolyymien keskiarvossa tapahtui kasvua, kun taas FLAIR-volyymien ja harmaan aineen volyymin keskiarvossa tapahtui laskua. Hajonnaltaan kokonaivolyymi pysyi suunnilleen samana, kun taas FLAIR-volyymien ja harmaan aineen volyymin hajonta laski.

3.2. MRI-, EDSS- ja PASAT-tulosten korrelaatio

Vuoden seurantajakson lopussa saaduista tuloksista selvitettiin FLAIR ja aivojen kokonaisvolyymien suhde (kuva 4), trendinä pienemmät FLAIR-volyymit olivat yhteydessä normaaliin aivojen kokonaisvolyymiin $p = 0.30$.

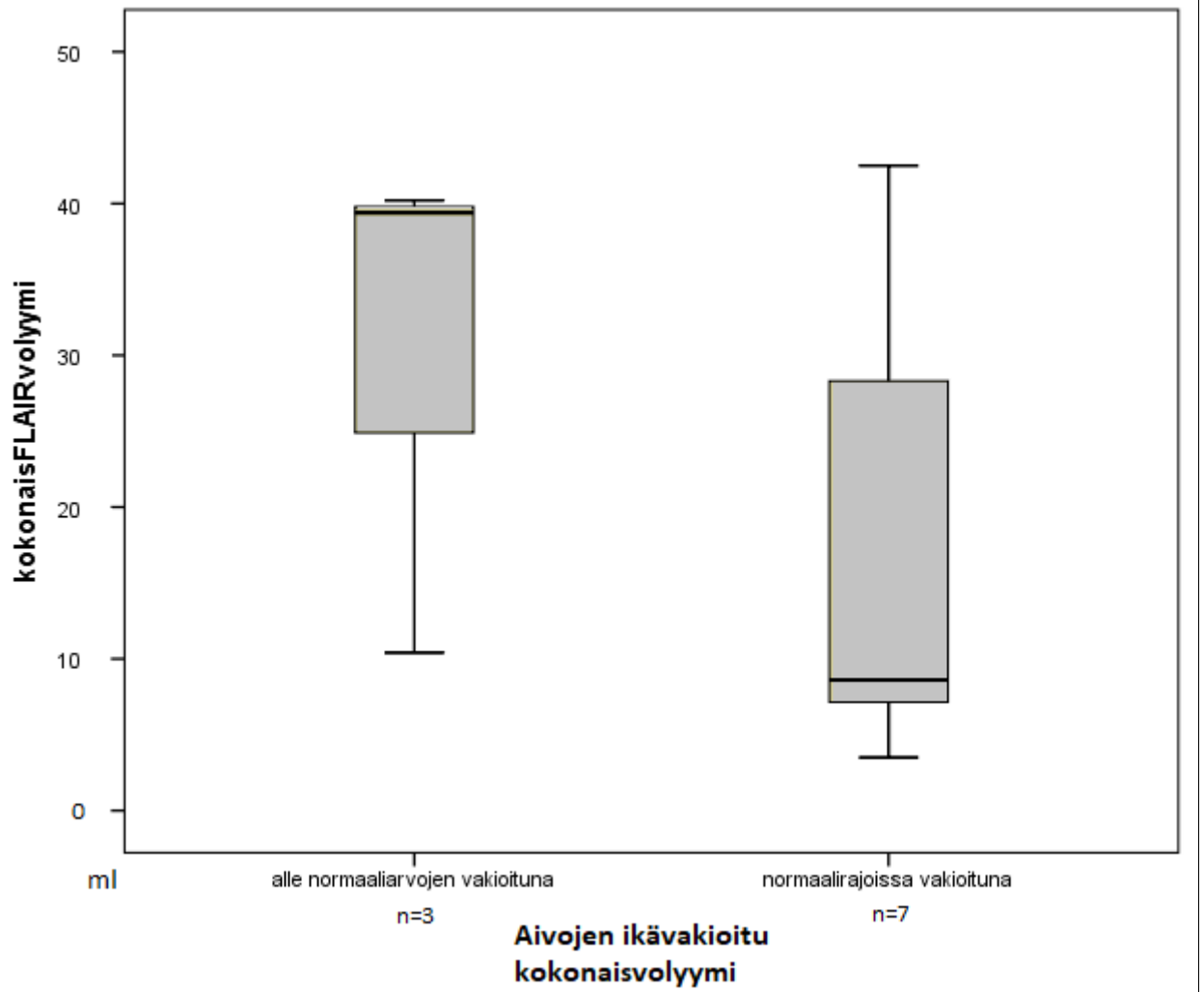
FLAIR ja aivojen harmaan aineen volyymin suhde (kuva 5), kuvassa trendinä pienemmät FLAIR-volyymit, olivat yhteydessä alle normaalin vakioituihin harmaan aineen volyymeihin $p = 0.38$.

FLAIR- ja EDSS-suhde (kuva 6), suureiden välillä havaittiin tilastollisesti merkittävä tulos. Pienemmillä FLAIR-volyymien arvoilla oli yhteys alhaisempiin EDSS-pisteityksiin (spearman 0.78) $p = 0.008$.

FLAIR- ja PASAT-suhde (kuva 7), pienemmillä FLAIR-arvoilla oli trendinä paremmat PASAT-pisteet $p=0.41$.

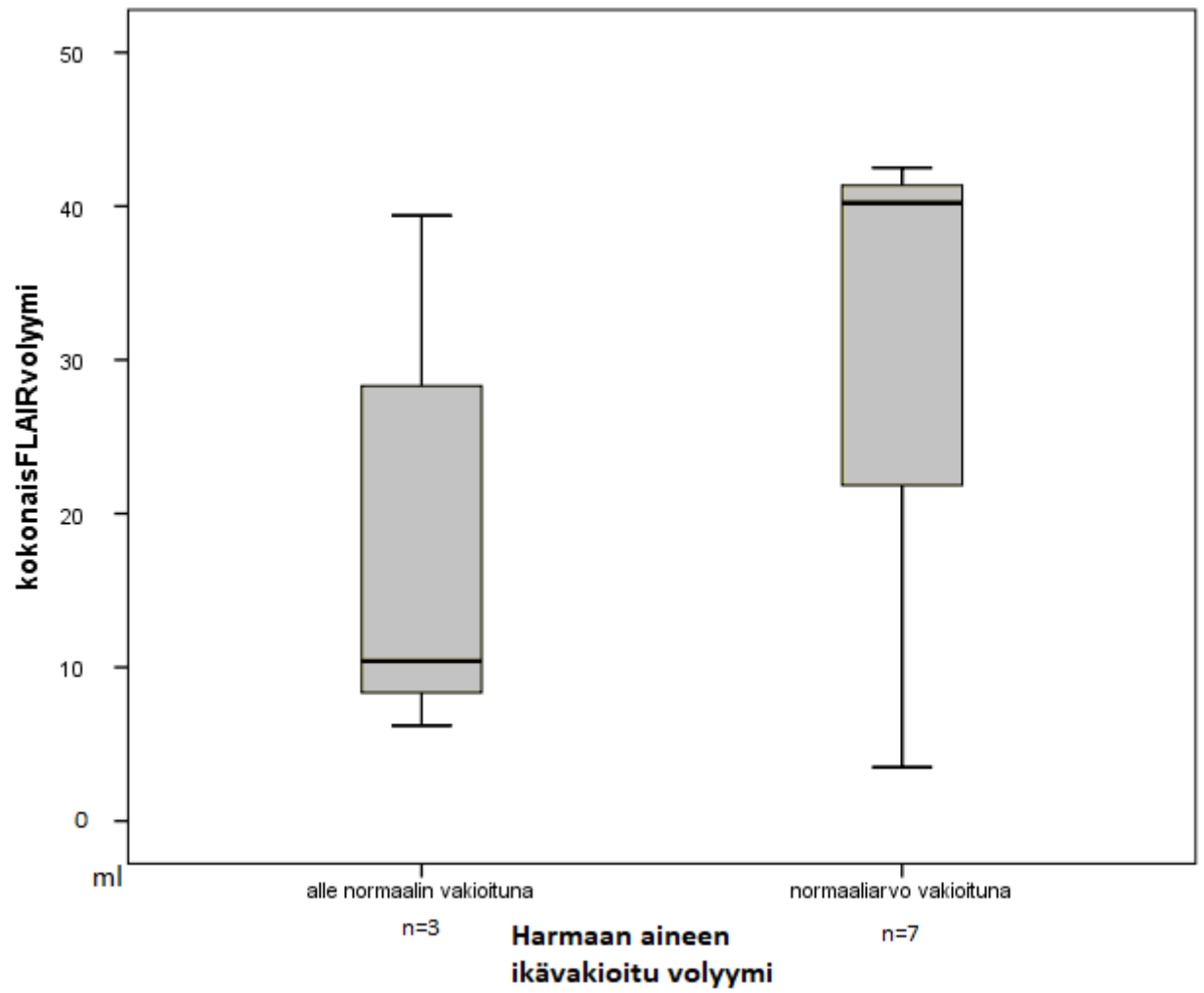
Harmaan aineen ja PASAT-suhde (kuva 8), ei havaittu selkeää trendiä suureiden välillä $p = 0.35$.

Tutkittavista suureista FLAIR:in ja EDSS-pisteiden välinen suhde oli tilastollisesti merkittävä, muiden suureiden välillä ei löydetty tilastollisesti merkittävää korrelaatiota.

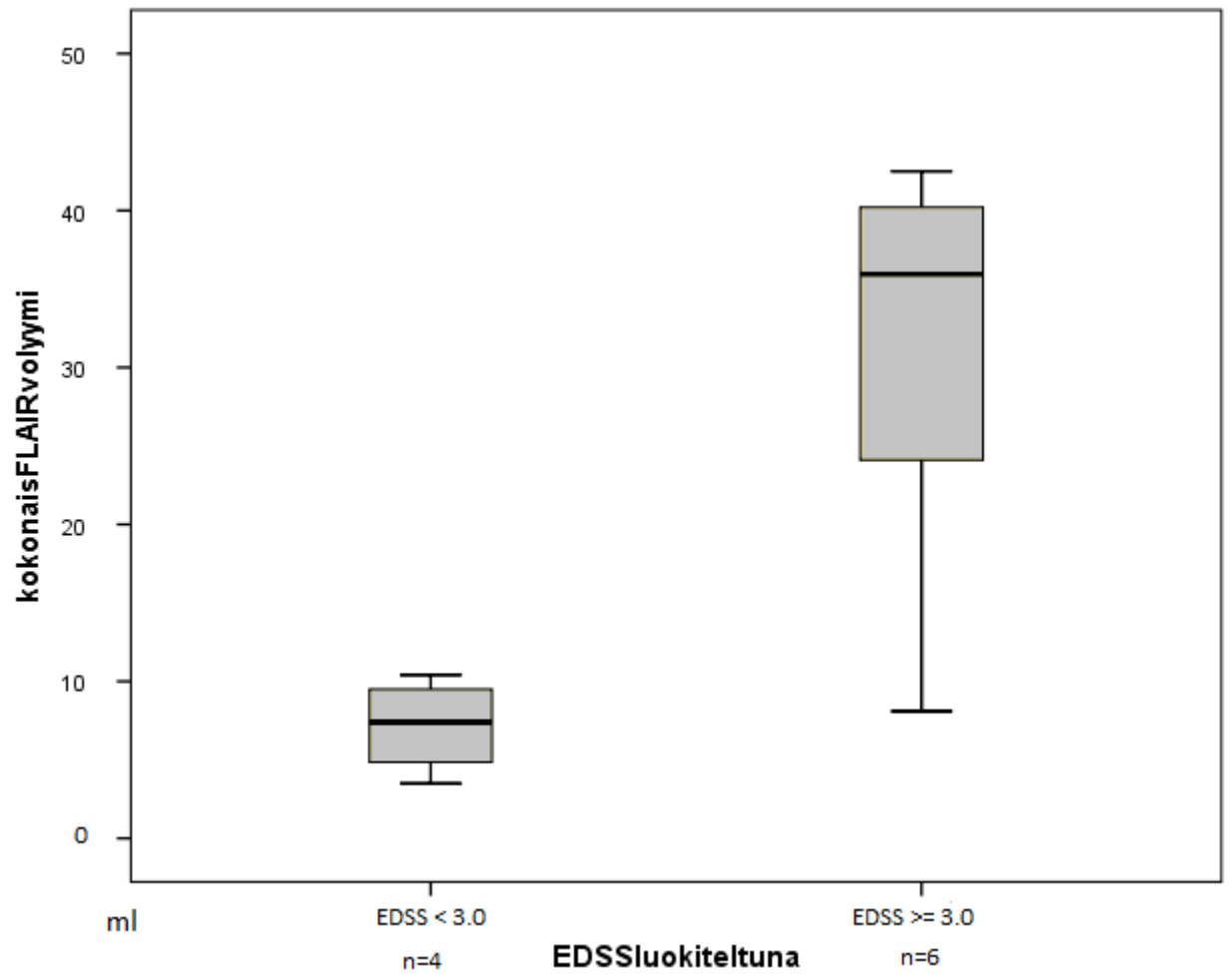


Kuva 4. FLAIR-volyymien ja ikävakioitujen aivojen kokonaisvolyymien suhde. p

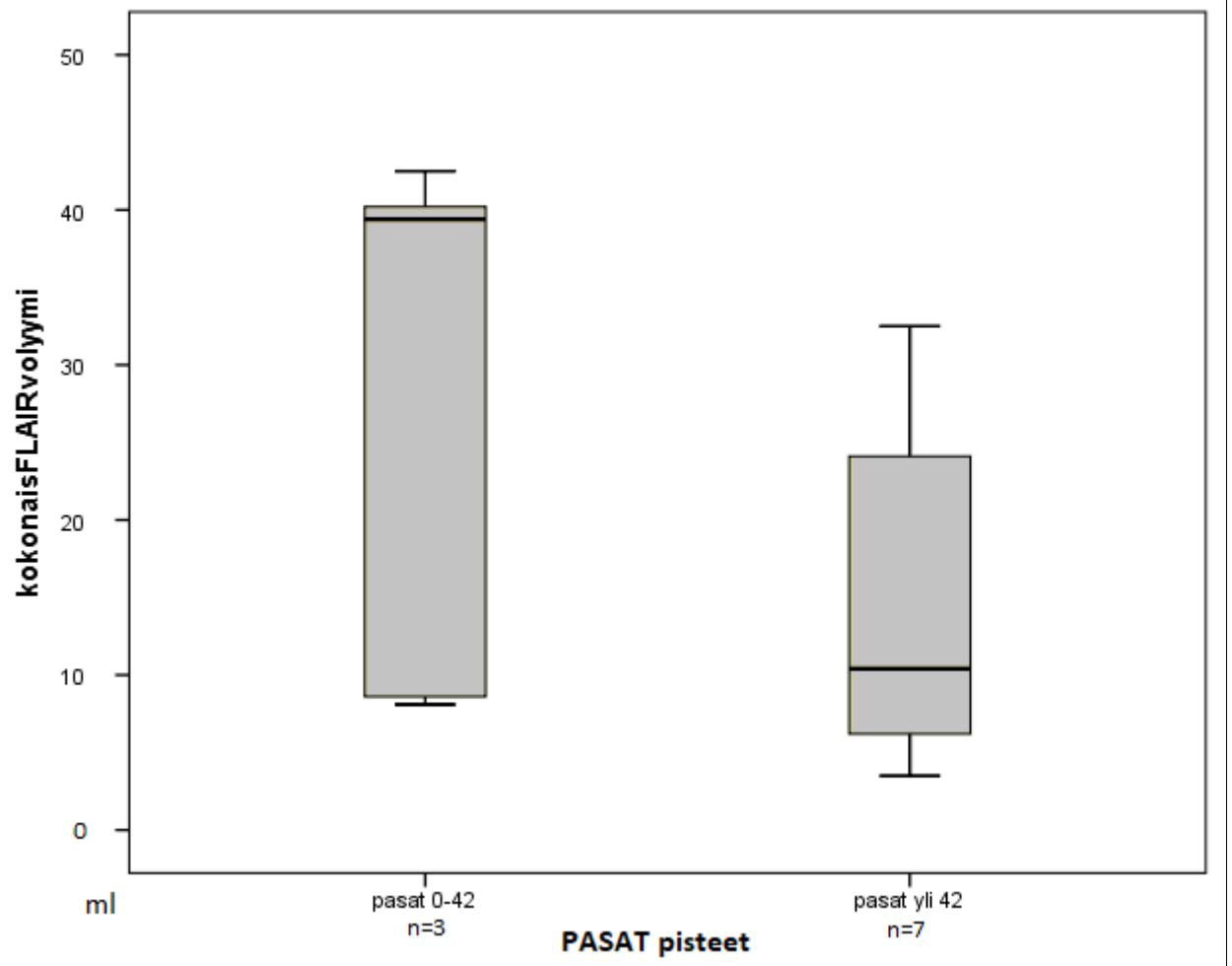
= 0.30



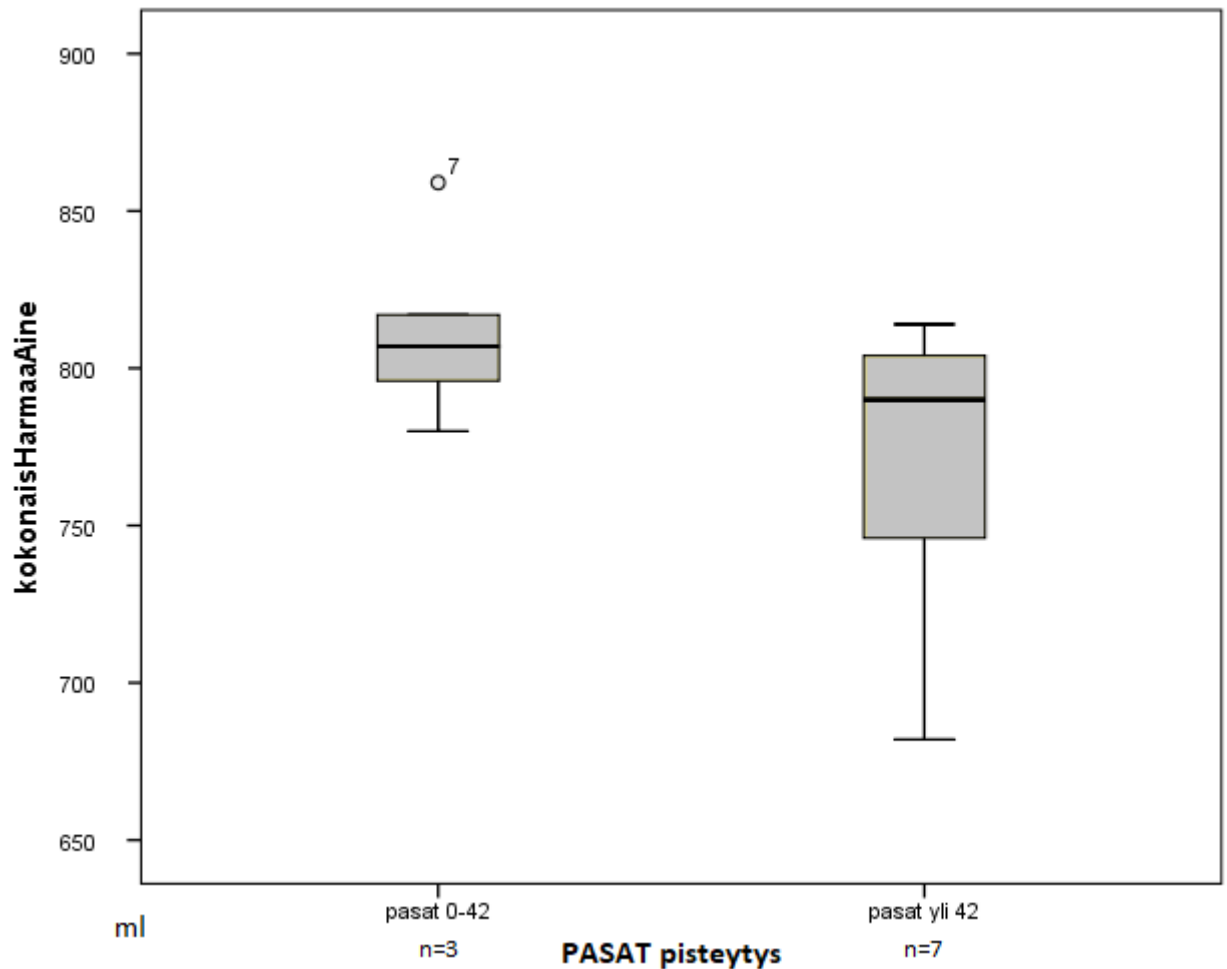
Kuva 5. FLAIR-volyymien ja harmaan aineen volyymin suhde. $p=0.38$



Kuva 6. FLAIR-volyymien ja EDSS-pisteytyksen suhde, $p=0.008$



Kuva 7. FLAIR-volyymien ja PASAT-pisteytyksen suhde. $p=0.41$



Kuva 8. Harmaan aineen ja PASAT-pisteytyksen suhde. $p=0.35$

4. POHDINTA

Menopausivaiheessa olevien MS-potilaiden ryhmässä havaittiin yhden vuoden seuranta-aikana yksi taudin pahenemisvaihe, muutoin ei taudin etenemistä havaittu kliinisten tai MRI-kuvantamistutkimusten osalta.

Kliinisissä parametreista EDSS:ssä ei tapahtunut muutosta ja PASAT-testissä pisteytys hieman parani, mikä saattoi johtua oppimisesta testausten välillä.

Automatisoiduissa kuvantamistuloksissa todettiin jonkin verran muutosta, perustuen tuloksiin Icometrix-MSmetrix-1.7:n volymetria- analyysissa, joka osittain voi selittyä automaattisen ohjelmiston päivityksellä

kuvantamiskertojen välissä. Aivojen kokonaisvolyymien keskiarvo nousi

seurannassa, leesioiden kokonaisvolyymi laski ja harmaan aineen tilavuus laski. Lopputilanteessa ainoastaan FLAIR-volyymien ja EDSS-pisteiden välillä todettiin tilastollisesti merkittävää positiivista korrelaatiota.

MS-taudin seurannassa voidaan käyttää useita menetelmiä, kuten kliinistä statusta ja toimintakyvyn arviota EDSS-arvion avulla, keskushermoston MRI-kuvantamista ja taudin pahenemisvaiheita. Taudin seurannassa kliininen arvio soveltuu taudin lyhytaikaisen aktiivisuuden arvioon ja lääkehoidon tehon arvioon. Kliinisistä toimintakykymittareista EDSS on MS-taudissa tunnetuin käytetty mittari ja sitä käytetään yleisesti lääketutkimuksissa interventoiden arviointivälineenä ja tavanomaisessa kliinisessä seurannassa. Sen heikkoutena on sen sensitiivisyyden puute pienemmille muutoksille. EDSS:n pisteet riippuvat varsinkin pisteytyksen loppupuolella kävelykyvystä ja se ei siten erota pienempiä muutoksia. PASAT:ssa heikkoutena on oppimisvaikutus. (21)

Keskushermoston MRI-kuvantamisella on asemansa diagnoosin varmistamisessa ja taudin hiljaisen aktiivisuuden arvioissa. MRI näyttää kliinisiä mittareita paremmin keskushermoston tautiaktiivisuuden merkkeinä uudet tulehdusmuutokset, veriaivoesteen vaurion, myeleen vauriot ja atrofian. Perinteisiä MRI-mittareita ovat T2- ja T1-painotteiset kuvat. Ne ovat parhaimmillaan osoittamaan siirtymisen taudin alkuvaiheesta kliinisesti varmaan MS-tautiin. Taudin kuluessa MRI:llä on merkityksensä taudin subkliinisen aktiivisuuden seurannassa ja mahdollisten lääkehaittojen seulonnassa. Taudin myöhemmässä vaiheessa nämä mittarit korreloivat vain heikosti taudin etenemisen kanssa. (21)

Kuvantamistutkimuksissa aivoatrofian merkitys taudin etenemisen markkerina on osoitettu perinteisiä MRI-kuvantamismenetelmiä tarkemmaksi (22). Aivoatrofian seuranta näyttää soveltuvan parhaiten pitkän aikavälin ennustearvioon sillä MS-taudissa käytetyistä mittareista se korreloi parhaiten pitkän aikavälin invaliditeetin kanssa. Yleistä atrofiaa

tarkempi mittari on harmaan aineen atrofia ja alueellinen talamus ja corpus callosum atrofia (18). Nämä kolme ennustavat myös pitkällä aikavälillä taudin etenemistä. (23), Haasteena on tarve erityisille ohjelmille, joita ei ole vielä yleisessä kliinisessä käytössä. Aivoatrofian arviointi ja muut uudet työkalut ennusteen arvioimiseksi ovat tärkeitä MS-taudissa sen heterogeenisuuden vuoksi. Aivoatrofia ja muut uudet kuvantamismarkkerit, kuten DTI voivat tulevaisuudessa auttaa klinikoita tunnistamaan riskiryhmässä olevia potilaita ja aikaistamaan ja tehostamaan lääkitystä (24,25).

Tässä tutkimuksessa aivotrofian arvoinnissa käytettiin automaattista menetelmää Icometrix-MSmetrix-1.7:ä, jonka terve populaatio pohjautuu eurooppalaiseen väestöön, mutta sitä voidaan soveltaa myös muissa väestöissä (26). Icometrix-MSmetrix-1.7 on tutkimuksissa suoriutunut aivojen kokonaisatrofian arvoinnissa vertailukelpoisesti SIENAX:iin verrattuna. Icometrix-MSmetrix-1.7:n herkkyys ja tarkkuus 0.992 ja 0.994 (pearson r) ja sen volyymin ero on todettu olevan 1 % SIENAX:iin vertailtuna. Arvot on todettu tasaisiksi pienillä ja suurilla arvoilla. (27,28)

Manuaalisiin ja semi-automaattisiin metodeihin verrattuna automaatio säästää aikaa, ja sillä voidaan vähentää eri tutkijoiden aiheuttamaa vaihtelua tuloksissa. FLAIR-leesioiden arviossa numeerisesti eri manuaaliset arvioijat saivat hieman yhteneväisempiä tuloksia verrattuna automaattiseen menetelmään, mutta tilastollista merkittävyyttä ei ollut osoitettavissa (29,30).

Yhteenvedona tutkitussa populaatiossa ei vuoden aikana havaittu taudin etenemistä kliinisin eikä perinteisin ja uusin MRI-parametrein. Lopputilanteessa FLAIR-muutosten volyymin ja EDSS-pisteiden välillä havaittiin tilastollisesti merkittävää positiivista korrelaatiota, joka tässä tutkimuskohortissa viittaa aktiiviseen tautimuotoon ja edenneeseen toimintakyvyn muutokseen.

MS-taudin aktiivisuuden seurannassa voidaan käyttää useita toisiaan täydentäviä mittareita. Käytännössä kliininen arvio ja MRI antavat yleensä hyvän kuvan tautiaktiivisuudesta nykytilanteesta. Tulevaisuudessa automatisoituja menetelmiä voitaneen käyttää kliinisissä MS-tutkimuksissa atrofian ja leesioden koon arvioissa. Tulevaisuudessa menetelmien käyttö yksilötasolla edellyttää virhelähteiden ja toistettavuuden parempaa hallintaa.

5. LÄHTEET

1. MS-taudin Käypä hoito -suositus
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi36070>.
2. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):193-205.
3. Pentti Tienari ja Juhani Ruutiainen. 2.5.2015. Neurologia. Kustannus Oy Duodecim.
4. Radiopedia <https://radiopaedia.org/articles/mcdonald-diagnostic-criteria-for-multiple-sclerosis-2017-current>
5. Thompson AJ¹, Banwell BL², Barkhof F Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
6. Dr Ahmed Abdrabou, A.Prof Frank Gaillard jakamat potilastapaukset. Luettu 28.4.2019. Saatavissa <https://radiopaedia.org/>
7. Akram Dastagir, Brian C. Healy, Alicia S. Chua, et al. Brain and spinal cord MRI lesions in primary progressive vs. relapsing-remitting multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2018 Sep; 12: 42–46.
8. On the origin of EDSSKurtzke, John F. Multiple Sclerosis and Related Disorders , Volume 4 , Issue 2 , 95 - 103
9. The consortium of multiple sclerosis centers. 2018 MRI Protocol and Clinical Guidelines for MS. mscare.org/mri 5/22/2018
10. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients *Nature Reviews Neurology* volume11, pages597–606 (2015)
11. Justin M. Honce, Lidia Nagae, and Eric Nyberg. Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. *Multiple Sclerosis International*, vol. 2015, Article ID 809252, 14 pages, 2015.
12. Perez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintore M, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2013 Dec;19(14):1878-86.
13. Balcer LJ. Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol*. 2001 Dec;21(4):296-301.
14. Sastre-Garriga J, Pareto D, Roviva À. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Relevance and Technical Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):289-300.
15. Filippi M. MRI measures of neurodegeneration in multiple sclerosis: implications for disability, disease monitoring, and treatment. *J Neurol*. 2015 Jan;262(1):1-6.
16. Eshaghi A, Marinescu R, Young A, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, Volume 141, Issue 6, June 2018, Pages 1665–1677

17. Azevedo C, Cen S, Khadka S et al. Thalamic Atrophy in Multiple Sclerosis: A Magnetic Resonance Imaging Marker of Neurodegeneration throughout Disease ANN NEUROL 2018;83:223–234
18. Eshaghi A, Prados F, Brownlee W et al. Deep Gray Matter Volume Loss Drives Disability Worsening in Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2018 Feb;83(2):210-222.
19. Leray E, Yaouanq J, Le Page E et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 2010 Jul;133(Pt 7):1900-13.
20. Steenwijk MD, Amiri H, Schoonheim MM et al. Agreement of MSmetrix with established methods for measuring cross-sectional and longitudinal brain atrophy. Neuroimage Clin. 2017 Jun 30;15:843-853.
21. Meyer S, Feng Y, Maeurer M et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurology. 2014 14;58
22. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD et al. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. Disease Markers. 2013 35;6:687-699.
23. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Oct;84(10):1082-91.
24. Rovaris M, Gass A, Bammer R, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. Neurology. 2005 Nov 22;65(10):1526-32.
25. Zivadinov Robert. Why Is Cognitive Impairment Present in Multiple Sclerosis? Insights from Functional MRI. Radiology 2018; 288:552–553
26. Finkelsztejn A, Fragoso Y, Bastos E et al. Intercontinental validation of brain volume measurements using MSmetrix. Neuroradiol J. 2018 Apr;31(2):147-149
27. Wang C, Beadnall HN, Hatton SN et al. Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jul;87(7):754-7
28. Stovelli L, Rocca M, Pagani E, et al. Measurement of Whole-Brain and Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: Assessment with MR Imaging. Radiology 2018; 288: 554–564
29. Jain S, Sima DM, Ribbens A et al. Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. Neuroimage Clin. 2015 May 16;8:367-75.
30. Egger C, Opfer R, Kepp T, et al. MRI FLAIR lesion segmentation in multiple sclerosis: Does automated segmentation hold up with manual annotation? Neuroimage Clin. 2016 Nov 20;13:264-270.